



Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES
Curso de Medicina

Henrique Couto Gomide Castanheira

**DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ADRENAL
RELACIONADA À DOENÇA CRÍTICA**

BRASÍLIA-DF,
2019

Henrique Couto Gomide Castanheira

**DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ADRENAL
RELACIONADA À DOENÇA CRÍTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, em
formato de monografia apresentado
como requisito para conclusão do
curso de Medicina do Centro
Universitário de Brasília UniCEUB

Orientador: Prof. Dr. Denis Carvalho
Parry

BRASÍLIA- DF,
2019

CASTANHEIRA, Henrique.

Desafios do diagnóstico da doença adrenal relacionada
à doença crítica: uma revisão de literatura. 37p

Monografia (TCC)- Curso de Medicina do UniCEUB

Orientador: Denis Carvalho Parry

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO-TCC

DATA: 22/05/2019 as 19 horas

ORIENTADOR: Denis Carvalho Parry

1º EXAMINADOR: _____

2º EXAMINADOR: _____

Sumário

1 Dedicatória	i
2 Agradecimento.....	ii
3 Epigrafe.....	iii
4 Lista de abreviaturas.....	iv
5 Lista de figuras.....	v
6 Resumo	vi
7 Abstract	viii
8 Introdução.....	1
9 Objetivo.....	3
10 Materiais e Métodos.....	4
11 Resultados.....	6
12 Discussão.....	16
13 Conclusão.....	19
14 Referências.....	20

“Dedico primeiramente a meu pai Reinaldo e minha mãe Neuseli que sempre foram meus pilares nessa minha longa caminhada de sucesso”. Agradeço também à minha namorada Sarah e meus irmãos Gustavo e Diogo por sempre me apoiarem e acreditarem em mim.

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, a Deus que me deu saúde e força para superar as dificuldades. Sou grato ao UniCEUB que me acolheu e foi minha casa nos últimos seis anos. Gostaria de agradecer aos professores que me guiaram nessa longa jornada do conhecimento, em especial Dr. Denis que muito mais que um exímio profissional foi uma grande referência minha de ser humano. Por fim reconheço a grande ajuda dos colegas, família e amigos que me ajudaram tanto na minha formação.

*“O cientista não é o homem que fornece
as verdadeiras respostas; é quem faz as
verdadeiras perguntas”.*

Claude Lévi-Strauss

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTHCorticotrofina
AMIBAssociação de Medicina Intensiva
CBGGlobulina Ligadora de Cortisol
CIRCI <i>Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency</i>
CRHHormônio Liberador de Corticotrofina
ESICM <i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
HHAHipotálamo-Hipófise-Adrenal
IARInsuficiência adrenal relativa
MgMiligramas
µgMicrogramas
SBEMSociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SCCM <i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDRASíndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIRSSíndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
UTIUnidade de Terapia Intensiva

Lista de Tabelas

Figura 1- Principais sinais, sintomas e também alterações laboratoriais e de imagem do paciente portador de insuficiência adrenal relacionada ao paciente crítico.

RESUMO

Introdução: A CIRCI tem grande incidência em pacientes criticamente enfermos, em especial no choque séptico, conferindo significativo impacto em sua morbimortalidade. Acredita-se que ainda exista um grande subdiagnóstico dessa patologia, muitas vezes por falta de recursos diagnósticos ou desconhecimento dos profissionais sobre esse diagnóstico diferencial.

Objetivo: Avaliar os desafios da investigação da CIRCI e analisar o diagnóstico proposto no Protocolo de Diagnóstico e Tratamento da CIRCI da SCCM e ESICM.

Materiais e Métodos: Revisão integrativa através de artigos encontrados nas bases de dados Scielo, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Pubmed, Medline, nos últimos dez anos. Os idiomas de escolha para a pesquisa foram o Inglês, português e espanhol.

Resultados: o eixo HHA tem grande importância na resposta do organismo ao estresse agudo. Entretanto se essa injúria se perpetuar pode ocorrer um desequilíbrio hormonal dando início a uma insuficiência corticosteroide. Essa patologia é subdividida em duas etapas fase aguda e fase crônica. Existem vários obstáculos impostos no diagnóstico acurado da CIRCI como incapacidade de realização em tempo hábil, recursos tecnológicos limitados, falta de reagentes ou até mesmo desconhecimento do médico intensivista.

Conclusões: Pelo grande espectro da doença e falta de consenso sobre sua investigação, a CIRCI ainda é uma patologia de diagnóstico conclusivo difícil. Concorda-se com o protocolo proposto pela ESICM e SCCM que a melhor maneira diagnóstica, atualmente, é com a dose suprafisiológica de ACTH sintético, entretanto

existe mais uma barreira nas UTI brasileiras, pois esse produto não é comercializado em território nacional, agravando ainda mais o subdiagnóstico dessa enfermidade.

Palavras chave: Insuficiência adrenal, Sepses, choque séptico, Terapia Intensiva, Corticosteroides.

ABSTRACT

Introduction: CIRCI has a high incidence in critically ill patients, especially in septic shock, conferring significant impact on their morbimortality. To this day it is believed that there is still a great underdiagnosis of this pathology often due to lack of diagnostic resources or even unawareness of the specialist about this differential diagnosis.

Objective: Appraise the challenges of investigating adrenal insufficiency in critically ill patients and to analyze the diagnosis proposed in the guideline of diagnosis and management of SCCM and ESICM

Materials and Methods: Integrative review through articles found in the databases Scielo, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Pubmed, Medline, in the last ten years. The languages of choice for the survey were English, Portuguese and Spanish.

Results: the HHA axis has great importance in the response of the organism to acute stress. However, if the stress is perpetuated, an imbalance in the hormone may occur, initiating a corticosteroid insufficiency. This pathology can be subdivided into a acute phase and a chronic phase. There are several challenges in the investigation such as inability to perform in a timely manner, limited technological resources, lack of reagents or even medical unawareness.

Conclusion: because of the broad spectrum of the disease and lack of consensus about its investigation, CIRCI is still a pathology with a difficult conclusive diagnosis. We agree with the guideline proposed by the ESICM and SCCM that the best diagnostic method currently is with the supraphysiological dose of synthetic ACTH, however there is one more barrier in the Brazilian ICUs since this product is not

commercialized in national territory what contributes even more to the subdiagnosis.

KEYWORDS: Adrenal Insufficiency, glucocorticoid, Intensive Care, Sepsis, Shock Septic.

Introdução

O termo CIRCI foi utilizado pela primeira vez em 2008 por uma equipe multidisciplinar e internacional representada pela *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* e pela *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* para descrever a deterioração do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) relacionado ao estresse fisiológico de uma doença crítica (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency*). Também pode ser chamada por alguns autores brasileiros por insuficiência adrenal relativa (IAR) ou mesmo deficiência de glicocorticoides em pacientes com doença crítica. Descreve a hipofunção do eixo HHA associada a uma desregulação na inflamação sistêmica devido a níveis inadequados de glicocorticoides intracelulares, que por sua vez são incapazes de inibir a resposta inflamatória corretamente pelo grave estado do paciente¹.

O sistema hormonal dos pacientes que sofrem de alguma patologia aguda como infarto, infecções, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, grande queimado e os mais variados tipos de choque geralmente é desbalanceado. Sendo que o cortisol geralmente é o hormônio mais afetado dentre eles. A ativação do eixo HHA é uma importante resposta hormonal nestes casos, servindo como adaptação do organismo ao novo estresse que está sendo exposto².

A CIRCI se apresenta por uma incapacidade de inibir a transcrição de fatores inflamatórios. Ela tem certa semelhança com a diabetes mellitus tipo II, pois também apresenta uma resistência periférica associada a níveis circulantes inadequados de um hormônio, só que nesse caso o cortisol é o envolvido ao invés da insulina³.

A CIRCI está relacionada com níveis aumentados de marcadores inflamatórios e de coagulação no sangue, maior tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e morbimortalidade. Novas evidências estão apontando que

esta patologia tem um espectro mais amplo do que se imaginava e seu entendimento pode ser de grande importância para todos os intensivistas¹.

Existem três patologias que atualmente são mais associadas à CIRCI: o grande trauma, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a principal que é a sepse/choque séptico¹.

As principais manifestações clínicas podem ser divididas em cinco grandes grupos: **1-** Manifestações gerais como febre e astenia, **2-** Manifestações neurológicas como confusão, delirium e coma, **3-** Manifestações cardiovasculares como hipotensão refratária a ressuscitação volêmica, sensibilidade diminuída a catecolaminas associado à necessidade de um débito cardíaco aumentado **4-** Manifestações do trato digestivo como náuseas, vômitos e intolerância a nutrição enteral **5-** Manifestações respiratórias como hipóxia persistente¹.

As principais alterações laboratoriais estão relacionadas à hipoglicemia, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica e eosinofilia¹.

A incidência de CIRCI em pacientes críticos ainda é obscura, varia tanto da população estudada quanto do critério diagnóstico usado. No geral esses pacientes apresentam uma incidência total de CIRCI de 10-20% podendo subir até 60% em pacientes com choque séptico⁴. De acordo com uma estimativa realizada pela OMS todos os anos são 30.000.000 de novos casos de pacientes que apresentam sepse e uma parte considerável destes evoluem para o choque séptico⁴. Os protocolos da *SCCM* e da *ESICM* de 2017 sugerem que o diagnóstico de CIRCI é melhor realizado pela variação do cortisol sérico menor que 9 µg/dl após a administração de 250 µg de cosintropina (ACTH sintético) ou cortisol aleatório no plasma menor que 10 µg/dl. Entretanto, até hoje, não há um consenso médico, não sendo adotado esse critério diagnóstico na rotina médica¹.

Objetivo

Realizar uma revisão de literatura integrativa sobre o diagnóstico da insuficiência corticosteroide relacionada a pacientes críticos.

Objetivos específicos:

- Avaliar os desafios diagnósticos da insuficiência adrenal em pacientes críticos especialmente em pacientes sépticos.
- Analisar a proposta diagnóstica do Protocolo de Diagnóstico e Manuseio do Paciente com CIRCI da *Society Critical Care Medicine* (SCCM) e a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM)

Material e Métodos

A pesquisa em questão é uma revisão integrada. As citações utilizadas foram avaliadas pelos seus títulos e resumos e assim selecionando aquelas que poderiam ser relevantes. Textos potencialmente relevantes ou que não tinham informações necessárias para avaliar sua significância quanto ao tema foram selecionadas para leitura do texto na íntegra. Posteriormente a leitura completa das publicações selecionadas, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-especificados, foram criadas listas dos artigos a serem incluídos e excluídos levando em consideração sua relevância ao presente estudo. O material de estudo contém informações coletadas em material bibliográfico técnico-científico de diversas bases de dados como: Scielo, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Pubmed, Medline. Também foram incluídos artigos chave de publicação eletrônica com respaldo nacional e internacional.

A revisão integrativa adotada neste estudo tem como finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre o tema em questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado, sendo que os artigos escolhidos tiveram publicação entre 2008-2019. Foram utilizados os seguintes descritores: Insuficiência adrenal, sepse, choque séptico, terapia intensiva e corticosteroides.

Para a escolha dos periódicos respeitaram-se os critérios de inclusão e participaram da pesquisa artigos científicos nacionais e/ou internacionais, publicados após janeiro de 2008, publicados em português, inglês ou espanhol e que abordasse o tema de insuficiência adrenal em pacientes críticos. O Referente estudo não foi submetido ao comitê de ética já que as informações coletadas para elaborar o

trabalho foram exclusivamente coletadas por intermédio de referencial teórico.

Sendo assim não submetendo seres vivos à pesquisa

Resultados

Contexto Fisiopatológico

A importância do eixo HAA durante uma doença crítica é a liberação maciça de hormônios esteroides e mediadores inflamatórios em diferentes tempos. Nos primeiros segundos já ocorre à primeira onda de resposta, por meio da liberação em grande escala de catecolaminas pelo sistema nervoso. Essa resposta é importante para o aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca que são imprescindíveis na sobrevivência em uma situação estressante. Ainda atuam aumentando o fluxo sanguíneo nos tecidos de forma sistêmica. Em poucos minutos ocorre a segunda resposta cuja manifestação mais marcante é o aumento de glicocorticoides séricos⁵. Estes hormônios apresentam uma função complexa e sistêmica. A importância dos glicocorticoides é bastante conhecida, principalmente em relação ao aumento da morbimortalidade e complicações em pacientes com disfunção no eixo HHA ou sob tratamento prolongado com corticosteroides exógenos. As principais alterações relacionadas com o uso de corticoides são desbalanços pressóricos, glicêmicos, hidroeletrólíticos, osteoporose, podendo até aumentar a suscetibilidade à infecções devido a supressão do sistema imune⁵.

Durante muito tempo a resposta do eixo HHA ao estresse foi considerada apenas uma, entretanto atualmente esta resposta foi dividida em duas: a aguda e a crônica.

A fase aguda começa no momento que ocorre a agressão ao organismo, dura poucos dias e se caracteriza por um aumento do cortisol plasmático. Pensavam que o aumento do cortisol era decorrente de um aumento da produção em consequência de uma maior ativação do HHA levando a um aumento de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e corticotrofina (ACTH) ⁵. Esta teoria de resposta do eixo HHA foi questionada pela coleta de evidência dos últimos anos. Os níveis de ACTH

aumentam agudamente, entretanto após o primeiro dia o nível de ACTH de um paciente crítico é menor do que de indivíduos saudáveis e ainda assim mantém níveis elevados de cortisol⁵.

Assim pode-se pensar que a concepção clássica de que o eixo HHA tem uma super ativação está equivocada e sugere que a produção de cortisol durante o quadro crítico envolve outros fatores que não o ACTH. Várias citocinas, catecolaminas e neuropeptídeos foram também postulados, contudo na pesquisa realizada por Boonen et al, que discute sobre o metabolismo do cortisol por técnicas isotópicas revelou um dado inesperado: a síntese de cortisol é apenas discretamente maior do que em indivíduos saudáveis. O aumento no cortisol pode ser visto apenas em pacientes com maior grau de inflamação, contudo grande parte dos doentes graves a produção de cortisol, não se alterou. Pelo contrário, o metabolismo de cortisol foi encontrado marcadamente diminuído na maior parte dos pacientes⁶.

Achados semelhantes puderam demonstrar uma inibição intensa da atividade e da produção de enzimas hepáticas 5 α -redutase e 5 β -redutase e também, a 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 renal, que são todas responsáveis pela conversão de cortisol em sua forma inativa. Esta reação possivelmente ocorre pela ação de ácidos biliares, cuja concentração plasmática aumenta marcadamente em pacientes críticos e se correlaciona positivamente com os níveis de cortisol. ⁽⁶⁾ Ácidos biliares são conhecidos inibidores da transcrição e atividade de redutases hepáticas. Os níveis dessas enzimas são inversamente proporcionais em concentração, expressão e atividade aos de ácidos biliares⁵.

Novas pesquisas realizadas pelos mesmos autores mostraram que a redução nos níveis de ACTH na fase aguda da doença corresponde a uma retroalimentação

negativa exercida pelo hipercortisolismo, que acarretaria em uma redução na amplitude dos pulsos de secreção de ACTH pelos corticotrofos hipofisários⁷.

Essa redução do metabolismo de cortisol poderia ser um meio mais econômico para o organismo de aumentar sua disponibilidade em situações de necessidade. Entretanto, esta ação resulta num aumento dos níveis de cortisol proporcionalmente maior nos órgãos responsáveis pelo seu metabolismo do que na corrente sanguínea, favorecendo uma maior disponibilidade por maior tempo de cortisol em órgãos chave como fígado e rim e minimizando em outros tecidos, como sistema imunológico, músculo esquelético ou o cérebro que em excesso poderia acarretar diversos efeitos adversos⁸.

Principais Sinais Clínicos e Laboratoriais	
Sintomas Inespecíficos	Febre e astenia
Neurológico	Confusão, delírio e coma
Cardiovascular	Hipotensão refratária a reposição de fluidos, sensibilidade diminuída para catecolaminas e índice cardíaco aumentado
Digestivo	Náusea, vômito e intolerância a dieta enteral
Respiratório	Hipóxia persistente
Laboratório	Hipoglicemia, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica e eosinofilia.

Tabela dos principais sinais, sintomas, alterações laboratoriais e exames de imagem no paciente com CIRCI (Annane, 2017).

Foi postulado a existência de uma regulação seletiva de expressão de receptores de glicocorticóides em diferentes tecidos, o que permite focar as ações do cortisol nos órgãos de interesse e diminuir seus efeitos colaterais. Foi provado que receptores de glicocorticoides dos granulócitos são encontrados diminuídos em crianças sépticas, permitindo a ação da resposta inata mesmo com aumento do cortisol sérico. No entanto, a regulação do receptor de cortisol em doenças críticas ainda é nebulosa, ainda são necessários outros estudos mais profundos sobre o assunto⁸.

O paciente pode apresentar sucesso terapêutico, evoluindo assim para a melhora clínica em poucos dias. Entretanto ele pode sobreviver à fase aguda da doença, mas não se recuperar, entrando na fase crônica da doença crítica. Esta fase se caracteriza por uma atrofia progressiva das adrenais comprovada por estudos em pacientes críticos^{9, 10}.

Pacientes que morreram após longos períodos na unidade de terapia intensiva (UTI) apresentaram suprarrenais com arquitetura mais desorganizada, com um menor peso e uma menor concentração de ésteres de colesterol em comparação com pacientes que morreram rapidamente após a internação⁹. Uma diminuição da expressão dos genes regulados pelo ACTH sugeriu que os níveis persistentemente baixos de ACTH causados pela doença poderiam levar a essa atrofia adrenal¹⁰. Por outro lado, Barquist et al demonstraram uma proporção inversa entre os níveis de cortisol plasmático e o tempo de internação na UTI⁵.

Por esses resultados foi proposta a seguinte sequência de eventos: caso o paciente não melhorasse nos primeiros dias da doença, a inibição do ACTH, já presente desde a fase aguda, iria se manter enquanto essa patologia persistisse e esses baixo níveis induziram a atrofia adrenal, levando uma diminuição progressiva

da secreção de cortisol⁸. O aumento do cortisol pela inibição do metabolismo (se mantém na fase crônica) e a diminuição progressiva da produção levam os níveis plasmáticos de cortisol a um declínio constante, explicando assim o motivo do aumento da taxa de insuficiência adrenal sintomática com o maior tempo de permanência na UTI. Entretanto se o paciente conseguisse sobreviver e melhorar da situação crítica após alguns dias do início do processo responsável pela inibição do metabolismo do cortisol o quadro se reverteria, o cortisol plasmático voltaria ao normal e conseqüentemente o ACTH e a função adrenal⁵.

Diagnóstico

A instabilidade hemodinâmica mesmo após reposição correta de fluidos e eletrólitos associada à persistência de marcadores inflamatórios sem causa aparente são indícios clínicos que devem tornar suspeito a insuficiência adrenal no paciente crítico. A confirmação bioquímica de uma insuficiência adrenal no paciente crítico apresenta grande dificuldade e é classicamente controversa. A correta identificação desse distúrbio é importante para focar a terapêutica nos afetados e evitar tratamentos desnecessários em pessoas não afetadas. Estudos em animais sugerem que o tratamento de insuficiência adrenal em indivíduos que não apresentam essa patologia, além não ter benefício ainda pode prejudicar o paciente aumentando o risco de complicações metabólicas, hidroeletrolíticas, hiperglicêmicas, infecciosas entre outras¹¹.

Associado a isso a Campanha Sobrevivendo a Sepsis não recomenda o teste de estímulo com cositropina para pacientes com choque séptico, que podem ser tratados com hidrocortisona¹².

Teste ACTH 250 µg

A Sociedade Americana de Endocrinologia apresentou uma diretriz recentemente confirmando o teste de estimulação com ACTH em altas doses (250µg) como melhor teste diagnóstico existente para insuficiência adrenal primária, após 30-60 minutos o pico de cortisol abaixo de 18 µg/dl indica insuficiência adrenal¹³.

O melhor teste diagnóstico ser pela estimulação por ACTH em comparação com o cortisol sérico total aleatório tem uma qualidade de evidência baixa, principalmente pela pouca quantidade de estudos e apenas pequena amostra de pacientes incluídos. Por causa do amplo espectro de patologias que podem levar a CIRCI é improvável que seja confiável realizar apenas um teste para diagnosticar CIRCI independente do seu mecanismo¹.

Teste ACTH 1 µg

Um estudo com 59 pacientes de um único centro evidenciou que o teste com ACTH sintético em baixas doses foi melhor preditor de uma maior necessidade de vasopressores e da resposta hemodinâmica aos corticosteroides em relação ao cortisol aleatório. Além disso, outra grande pesquisa de coorte prospectiva multicêntrica envolvendo crianças gravemente doentes apresentando um delta cortisol < 9 µg / dL após o teste com cosintropina em baixa dose necessitou maiores doses de catecolaminas, maior hidratação venosa, tratamentos prolongados e maior taxa de mortalidade¹⁴.

Um grande estudo de meta-análise envolvendo 1209 adultos e 228 crianças demonstrou uma acurácia diagnóstica semelhante entre testes com ACTH sintético com altas (250 µg) e baixas (1 µg) doses¹. A razão de verossimilhança do teste positivo foi de 43.5 e 7.7 para altas e baixas doses respectivamente para crianças e

9.1 e 5.9 para adultos. Embora os dois testes tenham apresentado baixa sensibilidade como foi sugerido na razão de verossimilhança negativa (crianças 0.65 e 0.34 respectivamente e adultos 0.39 e 0.19). Outro estudo envolvendo 74 pacientes apresentando choque séptico mostrou os dois testes igualmente acurados, tanto para predizer a necessidade de vasopressores quanto para a mortalidade¹⁵.

O teste diagnóstico mais amplamente utilizado ainda é a estimulação com 250 µg de ACTH, mesmo sendo uma dose suprafisiológica, levando a uma estimulação significativa da função adrenocortical mesmo em pacientes com insuficiência adrenal comprovada. Assim, para aumentar a sensibilidade do diagnóstico o teste com 1 µg de ACTH foi proposto. A dose comercial do ACTH é de 250 µg ideal para o teste com dose suprafisiológica, já o teste com 1 µg requer um preparo mais elaborado já que a única apresentação no mercado é a de 250 µg dificultando a diluição adequada da medicação. Optando pela maneira mais prática e com resultados semelhantes dos dois testes é sugerida a utilização do teste com altas doses para o diagnóstico de CIRCI¹.

Cortisol Total Sérico e Livre no Plasma

Pacientes críticos apresentam concentrações de globulina ligadora de cortisol (CBG) e albumina reduzidas. Nesses pacientes com baixa concentração sérica de CBG, o cortisol sérico total pode não predizer um resultado fidedigno dos níveis reais de cortisol livre (correlação de apenas 50-60%)¹⁶.

Após as recomendações do protocolo de 2008 foi realizado um estudo prospectivo com 112 pacientes em estado crítico em tratamento para hipotensão refratária ao tratamento. Foi estabelecida uma boa correlação entre o cortisol sérico total e o livre antes e após a administração de 250 µg de ACTH. Sugerindo que para

pacientes adultos o nível total de cortisol após o ACTH sintético em altas doses é suficiente para dar o diagnóstico¹⁷.

O cortisol livre é sua forma bioativa e dosá-lo é muito laborioso, requer técnicas que não estão disponíveis em grande parte dos laboratórios hospitalares e é improvável que o resultado seja liberado em tempo hábil. Portanto é contraindicada a aferição do cortisol livre no plasma em comparação ao cortisol total em pacientes com suspeita de CIRCI¹.

Cortisol Salivar

O cortisol salivar não é ligado a nenhuma proteína, portanto tem boa correlação com os níveis de cortisol livre e a função adrenal. Entretanto os níveis de cortisol salivar podem variar de acordo com o sexo, idade, tempo, local da amostra e volume de saliva¹⁸. Um estudo de choque séptico com 57 pacientes não apresentou diferenças significativas entre o cortisol livre e o salivar¹⁸.

O benefício do uso de cortisol salivar é limitado, embora tenha mais relação com o cortisol livre do que o total, não houve benefício do uso do cortisol salivar no diagnóstico da CIRCI em nenhum estudo. Além disso, a praticidade e viabilidade do uso de cortisol salivar é questionável dado que é testado por imunoensaio enzimático, que pode não ser rotineiramente disponível na maioria dos hospitais. Sendo assim preferindo o uso de cortisol total em comparação com cortisol salivar¹.

Resposta hemodinâmica a hidrocortisona

Baixas doses de corticoide podem desmascarar a insuficiência adrenal. Na CIRCI a resposta vasopressora da norepinefrina após uso de hidrocortisona em paciente séptico foi ainda mais marcante. Um dos melhores marcadores da função inadequada corticosteroide é a hipotensão arterial, contudo nem todos os pacientes com choque séptico apresentam CIRCI. Não há estudos no presente momento que

abordem especificamente este tópico. Quando a CIRCI é diagnosticada com a estimulação com ACTH em doses altas foi associado a uma resolução mais rápida do choque¹.

Por outro lado o Trial CORTICUS não encontrou diferença na resposta hemodinâmica entre pacientes com ou sem CIRCI. Outro estudo *Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock* (HYPRESS) não demonstrou diferença no desenvolvimento do choque em pacientes que apresentavam CIRCI em relação aos que não, entretanto neste estudo um número limitado de pacientes foram rastreados para CIRCI, diminuindo a confiabilidade dos dados coletados.

Além disso, ainda não há estudos entre a resposta hemodinâmica à hidrocortisona e o teste com 250 µg de ACTH para o diagnóstico de CIRCI. Metanálises focaram sua atenção na diferença de mortalidade em pacientes com e sem CIRCI com o uso de corticoide. Por isso a recomendação é o Teste de estimulação de 250 µg de ACTH para o diagnóstico de CIRCI, porém com evidência muito baixa¹.

ACTH Plasmático

A hipófise anterior têm várias funções, dentre elas a liberação de ACTH para a circulação sistêmica. Em situações de homeostase as concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol se alteram em direções opostas. Entretanto, elas variam essa relação nos diferentes tipos de insuficiência adrenal. Quando ela é primária o cortisol é baixo e o ACTH é alto, já na secundária por hipopituitarismo as duas se mantêm baixas. Ainda assim, a insuficiência adrenal em pacientes críticos têm níveis de ACTH dinâmicos normalmente altos no início diminuindo gradualmente semanas após o início do quadro¹⁹.

Pela complexidade de aferir o ACTH plasmático fica inviável para a maioria das instituições conseguirem avaliar sua dosagem em tempo hábil para ter impacto no tratamento do enfermo. Não foram encontrados estudos comparando o diagnóstico de CIRCI pelo estímulo com ACTH em altas doses em relação ao nível de ACTH sérico. Por isso não é recomendável o uso do nível plasmático do ACTH para o diagnóstico de CIRCI¹.

Protocolo da SCCM de 2017

O consenso realizado no ano de 2017 pela *Society of Critical Care Medicine* em conjunto *European Society of Intensive Care Medicine* é um dos estudos mais aceitos no que diz respeito à CIRCI. De acordo este protocolo a melhor maneira de realizar o diagnóstico da CIRCI é através da variação do cortisol sérico após a administração de ACTH sintético (250 µg IV) apresentando variação do nível sérico menor que 9 µg/dl ou dosagem aleatória do cortisol plasmática menor que 10 µg/dl. No entanto, essa conduta ainda não foi bem adotada na rotina médica¹.

Discussão

Pode-se aventar a hipótese de que o subdiagnóstico da CIRCI em unidades de terapia intensiva brasileira corrobora para o baixo número de casos relatados e consequentemente para um pequeno número de pacientes tratados. O desconhecimento dos métodos diagnósticos por grande parcela dos médicos assistentes poderia ser uma das possibilidades para explicar o ocorrido.

Ainda que a incidência real de CIRCI seja desconhecida os estudos mais novos trazem incidências médias entre 10-20% em pacientes criticamente enfermos, podendo se elevar para até 60% em pacientes que apresentam choque séptico. De acordo com a OMS existem por volta de 30 milhões de casos novos de sepse todos os anos em todo o mundo, certamente existe uma grande parte de pacientes que evoluem com CIRCI que não são diagnosticados que se tivessem o tratamento adequado poderiam apresentar um desfecho mais favorável. Além disso, ainda que a sepse seja o fator mais importante relacionado à CIRCI não é o único, outras patologias de grande prevalência mundial também pode evoluir dessa maneira como grandes traumas, síndrome do desconforto respiratório agudo, o grande queimado entre muitas outras doenças que levam o paciente a ficar em estado crítico.

O diagnóstico mais preciso possível é de suma importância para o paciente, pois sem o tratamento adequado ocorre um aumento significativo na chance de uma evolução desfavorável. Entretanto se diagnosticada erroneamente o tratamento imposto com uso de glicocorticoides exógenos pode ser uma causa de desbalanços pressóricos, glicêmicos, hidroeletrólíticos, podendo até aumentar a suscetibilidade à infecções devido a supressão do sistema imune¹⁰. Embora não seja possível estabelecer conclusões definitivas pelo número reduzido de estudos, o teste, através de estimulação adrenocortical, com 250 µg de ACTH foi identificado, atualmente,

como o melhor exame para o diagnóstico da CIRCI¹. Uma das grandes dificuldades do uso da corticotropina como método diagnóstico no Brasil é que ela não é comercializada em território nacional, dificultando a realização deste teste como rotina nas unidades de terapia intensiva²⁰.

Os testes diagnósticos ainda se apresentam como grande desafio. A utilização da estimulação adrenocortical em pacientes com CIRCI apesar de ser o melhor método ainda assim é controverso. A dose de 250 µg de ACTH é considerada suprafisiológica levando pacientes que já estão em quadros críticos a apresentar efeitos colaterais metabólicos e infecciosos. A dose de 1 µg de ACTH sintético tem um grande obstáculo em seu preparo já que a dose disponível no grandes centros mundiais é a de 250 µg e não mostrou benefício frente ao teste com 250 µg. O cortisol total no plasma um dos métodos de melhor acurácia no diagnóstico de CIRCI, mas é inferior à estimulação com dose suprafisiológica de ACTH sintético. A dosagem do cortisol livre no plasma requer técnicas que não estão disponíveis em grande parte dos laboratórios hospitalares além de dificilmente ser liberada em tempo hábil. Da mesma maneira o cortisol salivar exige uma tecnologia que não está presente na maioria dos hospitais além de que não mostrou benefício algum sua dosagem para o diagnóstico de CIRCI.

Pela dificuldade diagnóstica imposta pela realidade da saúde tanto pública quanto particular brasileira, o que pode ser observado atualmente é o uso do teste terapêutico com hidrocortisona como principal método de investigação da CIRCI. O uso de corticosteroides em pacientes chocados ainda é muito polêmico e sua indicação variou bastante durante as últimas décadas, que já foi de insubstituível até formalmente contraindicado. Recentemente a Campanha Sobrevivendo à Sepse, das *ESICM* e *SCCM* que atualmente é a maior autoridade mundial no estudo de

seps e choque séptico, alterou sua orientação do uso de corticoide que antes era em todos os pacientes com choque séptico para apenas pacientes que não responderam a ressuscitação volêmica e o uso de drogas vasoativas. A dosagem é de 200 mg dia de hidrocortisona intravenoso idealmente dividida em 3 a 4 tomadas diárias por até sete dias ²¹. Este tratamento realizado em pacientes com choque séptico não responsivo a reposição de fluidos e aminas vasoativas se mostrou de grande valia em um estudo clínico randomizado controlado francês levando a uma reversão significativa da hipotensão e redução da mortalidade em pacientes com CIRCI diagnosticadas pelo teste de estimulação hipofisária²². Contrastando os resultados de dois outros grandes estudos o CORTICUS que não encontrou diferença na resposta hemodinâmica entre pacientes com ou sem CIRCI e o HYPERPRESS que não demonstrou diferença no desenvolvimento do choque em pacientes que apresentavam CIRCI em relação aos que não. Contudo nestes estudos um número limitado de pacientes foram rastreados para a CIRCI, diminuindo a confiabilidade dos dados coletados.

Conclusão

Pelo grande espectro da doença e falta de consenso sobre sua investigação a CIRCI ainda é uma patologia de diagnóstico conclusivo difícil. Muitas vezes a reposição de glicocorticoides é instaurada apenas pelos sinais e sintomas do paciente, não sendo realizada a precisa confirmação diagnóstica. Este tratamento em pacientes sem alterações endócrinas pode levar a diversos prejuízos ao organismo e não demonstra benefícios comprovados em enfermos sem CIRCI. Concordando com o último protocolo da ESICM e SCCM a melhor maneira atualmente para o diagnóstico é pelo teste com dose suprafisiológica de ACTH sintético, contudo esse produto não é comercializado no Brasil. Pela grande incidência mundial das patologias que podem evoluir com CIRCI, pode-se inferir que exista um grande número de subdiagnósticos e consequentemente um não tratamento dessa doença tão presente em unidades de terapia intensiva em todo o mundo. Moléstia que se tratada corretamente seria uma tentativa de alterar o desfecho de enfermidades de grande morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Correction to: Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 (Intensive Care Medicine, (2017), 43, 12, (1751-1763), 10.1007/s00134-017-4919-5). Intensive Care Med. 2018;44(3):401–2.
2. Dalegrave D, Silva RL, Becker M, Gehrke LV, Friedman G. Insuficiência adrenal relativa como preditora de gravidade de doença e mortalidade do choque séptico. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;24(4):362–8.
3. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med [Internet]. 2008 Jun;36(6):1937–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496365>
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(3):259–72.
5. Mateos Moreno L, Palacios García N, Estrada García FJ. Insuficiencia suprarrenal en el enfermo crítico: nuevos conceptos etiopatogénicos e implicaciones terapéuticas. Endocrinol Diabetes y Nutr. 2017;64(10):557–63.
6. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med. 2013;368(16):1477-88.

7. Boonen E, Meersseman P, Vervenne H, Meyfroidt G, Guiza F, Wouters PJ, et al. Reduced nocturnal ACTH-driven cortisol secretion during critical illness. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306:E883-92
8. Van den Akker EL, Koper JW, Joosten K, de Jong FH, Hazelzet JA, Lamberts SW, et al. Glucocorticoid receptor mRNA levels are selectively decreased in neutrophils of children with sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2009;35:1247-54.
9. Boonen E, Langouche L, Janssens T, Meersseman P, Vervenne H, de Samblanx E, et al. Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 4214-22.
10. Karpac J, Czyzewska K, Kern A, Brush RS, Anderson RE, Hochgeschwender U. Failure of adrenal corticosterone production in POMC-deficient mice results from lack of integrated effects of POMC peptides on multiple factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E446-55
11. Ai J, Guo L, Zheng Z, Wang SX, Huang B, Li XA. Corticosteroid therapy benefits septic mice with adrenal insufficiency but harms septic mice without adrenal insufficiency. *Crit Care Med*. 2015;43(11):490-8
12. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al: GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:726–735
13. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al: Hospital incidence and mortality rates of sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(10):159–166
14. Yang Y, Liu L, Jiang D, et al: Critical illness-related corticosteroid insufficiency after multiple traumas: a multicenter, prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:1390–1396

15. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al: ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:427–434
16. Menon K, Ward RE, Lawson ML, et al; Canadian Critical Care Trials Group: A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:246–251
17. Molenaar N, Johan Groeneveld AB, Dijstelbloem HM, et al: Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness. *Intensive Care Med* 2011; 37:1986–1993
18. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al: Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010; 52:839–845
19. Marik P, Pastores S, Annane D, Meduri G, Sprung C, Arlt W et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 2008;36(6):1937-1949
20. J. Azevedo, R. Azevedo RP de, Cossetti RJD, Lima ERM, Sousa GB de. Insuficiência adrenal relativa no choque séptico: comparação da resposta ao tratamento com hidrocortisona em pacientes diagnosticados através de dosagem única do cortisol plasmático versus teste da corticotropina. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1):18–23.
21. Marshall JC. The Surviving Sepsis Campaign. Vol. 8, Critical care and resuscitation : Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. 2017. 181–182.

22. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. *Journal of the American Medical Association*, 2009 Jun 10;301(22):2362.